

Aus der Kinderklinik der Justus Liebig-Universität Gießen

Direktor: Professor Dr. med. F. H. Dost

DIE WASSERELIMINATION BEIM KIND

Eine pharmakokinetische Studie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Dieter Lorber

aus Saarbrücken

Gießen 1971

Aus der Kinderklinik der Justus Liebig-Universität Gießen

Direktor: Professor Dr. med. F. H. Dost

DIE WASSERELIMINATION BEIM KIND

Eine pharmakokinetische Studie

Inaugural-Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der Medizinischen Fakultät

der Justus Liebig-Universität Gießen

vorgelegt von

Dieter Lorber

aus Saarbrücken

Gießen 1971

Dekan: Prof. Dr. H. G. Lasch

Referent: Prof. Dr. E. Gladtko

Korreferent: Prof. Dr. Rothauge



Inhaltsverzeichnis

1. Einleitung	1
1.1 Einführung	1
1.2 Fließgleichgewicht	2
1.3 Reifende Stoffwechselleistungen	4
2. Methodik	6
2.1 Einführung	6
2.2 Durchführung der Wasserbelastung	7
2.21 Orale Wasserbelastung	7
2.22 Intravenöse Wasserbelastung	8
2.3 Auswertung	9
2.31 Wahl des geeigneten Kurvenabschnittes	14
2.32 Störungen des Fließgleichgewichtes	16
3. Ergebnisse	18
3.1 Reproduzierbarkeit	18
3.2 Verträglichkeit und Ursachen für mißlungene Versuche	18
3.3 Aufgliederung der untersuchten Probanden	19
3.4 Statistische Auswertung der Ergebnisse	20
3.5 Doppelbelastungen	25
3.6 Kranke Kinder	25
4. Diskussion	27
5. Zusammenfassung	37
6. Literaturverzeichnis	39
7. Anhang (Tabellen)	



Digitized by the Internet Archive
in 2026

Die Wassere limination beim Kind

Eine pharmakokinetische Studie

1. Einleitung

1.1 Einführung

Wasser bildet einen Grundstoff für die Entwicklung allen Lebens. Nach Darwin's Evolutionstheorie haben sich die niederen Lebewesen zunächst im Wasser entwickelt, bei den höheren erscheint zwar dieser innige Kontakt mit dem Wasser eingeschränkt, ohne jedoch vollkommen verloren gegangen zu sein. Denn auch der Mensch wächst im wässrigen Milieu des sogenannten Fruchtwassers, und der menschliche Organismus selbst besteht auch noch im fortgeschrittenen Alter zu etwa zwei Dritteln aus Wasser.

Das Leben aller Organismen und also auch des Menschen ist nur dadurch möglich, daß die zuströmende und die im Körper vorhandene Wassermenge in bestimmten Grenzen gehalten und reguliert wird. Dies geschieht einerseits durch die äußere Schale des Körpers, das Integument, das das innere Körpermilieu gegen die Außenwelt und unter Umständen auch gegen ein wässriges Milieu separiert, andererseits aber durch intrakorporale Flüssigkeitsregulationen, die nach oraler oder parenteraler Wasserzufuhr in Funktion treten. Diese Regulationsmechanismen verhüten, daß der Organismus vom

Wasser überschwemmt wird und zusammenbricht, indem sie für die Elimination eines über der Norm liegenden Wasserangebotes sorgen. Andererseits verhindern sie einen ungehemmten Abfluß von Flüssigkeit.

Aber nicht nur der Zu- und Abfluß des Wassers im Organismus unterliegt solchen Steuerungseffekten, sondern der gesamte vielfältige Strom von Materie, der nach BÜRGER (12) durch den tierischen und menschlichen Organismus hindurchgeht, wobei die zugeführte Materie sich bei gleichzeitiger und scheinbarer Erhaltung der äußeren und inneren Form gegen die vorhandene austauscht, ist ganz allgemein solchen Gesetzen unterworfen.

1.2 Fließgleichgewicht

Ein Überangebot wird durch gezielte Elimination wieder ausgeglichen. Denn auch hierbei stellt sich durch die Elimination eines Überangebotes an Einfuhr ein gewisser Normalpegel im Organismus ein, der den für den Körper optimalen Bedingungen entspricht. Diese Bedingungen, die durch ein aufeinander abgestimmtes und wohl ausgewogenes Verhältnis von Zu- und Abfluß eines Stoffes im Organismus charakterisiert sind, werden von HILL (33) als "steady state" und von BERTALANFFY (7) als "Fließgleichgewicht" bezeichnet.

Nach DOST (15) unterscheiden sich diese Bedingungen oder Zustände von einem echten chemischen Gleichgewicht eines in vitro darstellbaren geschlossenen Systems dadurch, daß sie auf Umsetzungen beruhen, die stets Reaktionspartner von außen aufnehmen und immerfort Reaktionsprodukte nach außen abgeben, weshalb sie auch als offene Systeme bezeichnet werden, durch die immerfort Elemente stofflicher oder energie-

tischer Beschaffenheit hindurchfließen. Diese allgemeine gedankliche Konzeption der Fließgleichgewichte wurde in den letzten Jahren systematisch auf die spezielle Anwendung zur Untersuchung der Kinetik des Umsatzes von einzelnen Stoffen im Organismus weiterentwickelt (DOST, 16 und 17). So wurden zum Beispiel die Verhältnisse bei Eisen (GLADTKE und SCHOLZ, 22, RIND et al, 53), Glukose (DOST u. Mitarbeiter, 19); (GLADTKE et al, 27); (v.HATTINGBERG et al, 29); (V.HATTINGBERG, 30), Bilirubin (GLADTKE und RINB, 26), p-Aminohippursäure (PAH) (DOST und GLADTKE, 18) und Phosphat (MÖLLER, 46) genauer erforscht.

Da sich die Natur aber als nach einem einheitlichen Bauplan entwickelt darstellt, gilt das Prinzip dieses Fließgleichgewichtes sicher auch für die gesamte Körpersubstanz, ja, es ist zu vermuten, daß es eine universelle Gültigkeit besitzt. Wenn diese Hypothese nun wirklich zutreffen würde, so müßte dieses Gesetz vom Fließgleichgewicht auch für Wasser gelten. Dieses zu untersuchen ist Zweck und Ziel der folgenden Studie.

Gerade im Falle des Wassers interessiert dieses Fließgleichgewicht sehr, denn nach Erfassung der kinetischen Daten wäre es möglich, über den Wasserstoffwechsel exakte oder wenigstens genauere Ergebnisse zu erhalten, als bisher vorliegen.

Richtungsweisende Versuche, ob und wie die Eliminationsgeschwindigkeit von Wasser zu bestimmen und messen ist, haben bereits THER (60) und DOST (15) durchgeführt. Hierauf wird im folgenden noch eingehend Bezug genommen. Außerdem soll untersucht werden, ob die Wassereliminationsgeschwindigkeit bei verschiedenen Altersstufen beim Menschen die gleiche ist oder ob sie wie andere Eliminationsvorgänge altersabhängig variiert.

1.3 Reifende Stoffwechselleistungen

In vielen Organen des menschlichen Körpers kann eine mit zunehmendem Alter reifende Stoffwechselleistung nachgewiesen werden.

Diesen Begriff einer "reifenden bzw. werdenden Funktion" führte 1913 SALGE (56) in die Literatur ein. Er fand eine mit dem Lebensalter ansteigende Wasserstoffionenkonzentration im Magen des Säuglings. Im gleichen Jahr machte YLLPÖ (68) als Ursache für den Icterus neonatorum eine beim Neugeborenen noch nicht ganz ausgereifte Leberfunktion verantwortlich. Neuerdings konnten von KITZING und SCHUHMACHER (38) diese Aussagen mittels histochemischer Methoden bestätigt werden. Nach diesen Untersuchungen vollzieht sich die volle Reifung der enzymatischen Aktivitäten in der Leberzelle langsam im Laufe der postnatalen Phase.

Während tierexperimentelle Studien lediglich die entsprechenden Verhältnisse an Kleintieren erkennen ließen, ermöglichte es die Einführung radioaktiver Isotope (Tracer-Technik), auch exakte Aussagen über die Stoffwechselleistungen einzelner Zellen und Organe zu machen (FASSBENDER, 20).

Bei Kindern dürften jedoch derartige mit einer ganzen Reihe von wohlbekannten Risiken belastete Untersuchungen als Mittel der Grundlagenforschung kontraindiziert sein.

Eine andere Möglichkeit der Erforschung von Stoffwechselleistungen des reifenden Organismus bietet die Belastung mit körperfremden und körpereigenen Stoffen. Wir dürfen z.B. an Bromsulphalein (BSP) und Bilirubin als Leberfunktionstests, Paraaminohippursäure (PAH) für die Gesamtnierenfunktion, Phenolrot für ihre tubuläre Sekretion und Inulin zur Bestimmung der glomerulären Filtration erinnern. Die technisch einfache Durchführbarkeit dieser Verfahren erleichtert ihre Einführung in die klinische Diagnostik. Ihre Aussagekraft hängt jedoch weitgehend von der Methode ihrer Auswertung ab.

Wenn man sich an allgemeine Größen wie Retention, Ausscheidung oder erreichte Maximalkonzentration hält, erscheint die Aussagekraft und Vergleichbarkeit eingeschränkt.

Bestimmen wir jedoch die Stoffwechselstandardgrößen unter Anwendung des D o s t ' schen Verfahrens, das im Folgenden noch eingehender dargestellt wird, so können wir der Tracer-Technik vergleichbar exakte Ergebnisse erzielen.

Dieses Verfahren basiert auf der Erkenntnis, daß die Elimination körperfremder Stoffe proportional zu ihrer Konzentration und damit mathematisch ausgedrückt einer Exponentialfunktion folgend vor sich geht. Es handelt sich um ein Prinzip, dessen allgemeine Gültigkeit für viele biologische Vorgänge DOST erstmals aufzeigte.

2. Methodik

2.1 Einführung

Einen ersten Schritt zur Anwendung dieses Prinzips der Umsatzuntersuchung für den Stoff Wasser unternahm im Jahre 1947 THER (60), der die beim Volhard'schen Wasserstoß ausgeschiedene Harnmenge in ihrer Abhängigkeit von Zeit, Menge und Zusammensetzung der getrunkenen Flüssigkeit mathematisch zu erfassen versuchte. Er tat dies mit dem Ziel, einen zahlenmäßigen Ausdruck der Diuresegeschwindigkeit zu finden.

Seine Untersuchungen führte er an gesunden Versuchspersonen durch. Er machte darauf aufmerksam, daß die Resultate von mannigfachen Faktoren abhängig seien, so z.B. von der Trinkmenge, von ihren chemischen Bestandteilen und von einer funktionstüchtigen Niere. Eine nicht unbeträchtliche Rolle spielen aber auch extrarenale Faktoren, wie die Resorptionsgeschwindigkeit im Magen- und Darmtrakt, Wasser- und Salzgehalt des Bindegewebes, körperliche Tätigkeit, Ernährung und seelische Verfassung. Diese Faktoren können erheblich ins Gewicht fallende Abweichungen vom Normverhalten verursachen. Die Mittelwerte aus den einzelnen Versuchen wurden von THER graphisch dargestellt. Auf der Abszisse wurde die Zeit und auf der Ordinate die zu dieser Zeit retinierte Wassermenge aufgetragen. Mit diesem Verfahren konnte er die Harnausscheidung mathematisch und graphisch erfassen und von der Körpergröße unabhängige Stoffwechselstandardgrößen errechnen; insbesondere zu erwähnen sind hier vor allem die Eliminationshalbwertszeit (t_{50}) und die Eliminationskonstante (k_2).

Diesen Grundlagen folgend nahmen wir an 210 Kindern Wasserbelastungen vor mit dem Ziel, das altersabhängige Verhalten und die Streubreite der Stoffwechselstandardgrößen des Wassers zu ermitteln.

Im einzelnen handelte es sich um 13 weibliche Neugeborene und Säuglinge, sowie 142 Klein- und Schulkinder, die einem modifizierten Volhard'schen Wasserversuch unterzogen wurden.

Bei vier Kindern (Neugeborenen und Säuglingen) wurde das Wasser in Form von fünfprozentiger Glukoselösung intravenös appliziert.

51 Versuche konnten nicht ausgewertet werden, da sich die Kinder nicht im Fließgleichgewicht befanden.

2.2 Durchführung der Wasserbelastung

An reifen, weiblichen Neugeborenen, an weiblichen Säuglingen sowie an Klein- und Schulkindern beiderlei Geschlechts wurden Wasserbelastungen vorgenommen. Dabei gingen wir von der Voraussetzung aus, daß der normal ernährte Körper des Heranwachsenden morgens nach Entleerung der Blase und bei nüchternem Magen über einen einigermaßen konstanten Wasser- und Salzbestand verfügt, was einem angenäherten Gleichgewichtszustand gleichkommen dürfte.

Deshalb erfolgten die Untersuchungen unter diesen Bedingungen.

2.21 Die oralen Belastungen wurden bei Neugeborenen und jungen Säuglingen mittels Magensonde durchgeführt. Die Kinder erhielten anstatt der Morgenmahlzeit die Versuchsmenge an Wasser in Form von ungesüßtem oder mit Süßstoff gesüßtem lauwarmen Fencheltee.

Nach Legen der Magensonde wurde die Harnblase mit einem Bal-lonkatheter katheterisiert und die Blase entleert. Danach wurden mit der Sondenspritze innerhalb von 10 bis 15 Minuten 25 ml Tee pro kg Körpergewicht in die Sonde gegeben. Beginn

und Ende der Trinkzeit bzw. Sondierungszeit wurden genau notiert. Die Mitte dieser Zeit wurde als Versuchsbeginn (Zeit Null bzw. t_0) festgesetzt.

Von diesem Zeitpunkt wird später bei der Auswertung der Versuche ausgegangen.

2.22 Bei intravenösen Belastungen wurden nach Punktion einer geeigneten Vene (meist einer Schädeldene) 25 ml einer fünfprozentigen Glukoselösung pro kg Körpergewicht zügig injiziert, nachdem die Kinder vorher ebenfalls in der oben geschilderten Weise katheterisiert worden waren. Der Zeitpunkt des Beginns und der Beendigung der Injektion wurde in gleicher Weise festgehalten. Die Mitte der Injektionszeit gilt analog zum Trinkversuch als Versuchsbeginn (t_0). Nach Beendigung der Trinkzeit bzw. der Infusion wurde die ausgeschiedene Urinmenge mit Hilfe geeichter Meßzylinder in etwa 15-minütigen Abständen unter Notierung der Zeit gemessen.

Die Versuchsdauer belief sich in der Regel auf zweieinhalb bis drei Stunden, d.h., es konnten im Anschluß an den Wasserstoß jeweils etwa elf bis zwölf Messungen der Harnmenge vorgenommen werden. Nach dieser Zeit waren im allgemeinen etwa zwei Drittel bis drei Viertel der zugeführten Wassermenge ausgeschieden.

Bei vier-bis 15-jährigen Kindern wurde die Untersuchung mit Hilfe eines von DOST modifizierten Volhard'schen Wasserstoßes vorgenommen.

Bei dieser Gruppe von 142 Kindern erwies es sich als ausgesprochen schwierig, geeignete, sich im Wassergleichgewicht befindende Probanden zu finden.

Es konnten aus dem Krankengut der Klinik hierfür nur Kinder ausgewählt werden, die als Rekonvaleszenten kurz vor der Entlassung standen und weder durch erhöhte Temperaturen

noch durch Alterationen im Elektrolythaushalt beeinträchtigt waren. Desgleichen verbot sich bei Patienten unter einer den Wasserhaushalt beeinflussenden Therapie (z.B. Cortison, Diuretica oder Digitalisglycoside) selbstverständlich eine solche Untersuchung.

Da auf diese Weise nur auf sehr lange Zeit mit einer auswertbaren Reihe von Versuchen zu rechnen war, wurde dazu übergegangen, die Untersuchungen an gesunden Schulkindern durchzuführen. Dank der guten Kooperation dieser Probanden ergaben sich in Hinsicht auf die Auswertbarkeit der Versuche die besten Ergebnisse.

2.3 Auswertung

Wie bereits oben angeführt, kann auf dem Bilanzwege mit dem Volhard'schen Versuch ein Einblick in den Wasserhaushalt des Organismus gewonnen werden. Volhard's Konzeption, daß die Bilanz des Wassers über eine künstlich gesetzte Störung des Wassergleichgewichtes zu ermitteln ist, trifft nur dann zu, wenn sich der Wasserhaushalt des Probanden im Fließgleichgewicht befindet. Durch das exogen zugeführte Wasser wird dieses Fließgleichgewicht gestört. Der Geschwindigkeit der Wiederherstellung dieses Zustandes, des steady state, gilt unsere Aufmerksamkeit.

Nur unter der Bedingung, daß das zugeführte Wasser nicht reaktive Eigenschaften aufweist, d.h. letztlich nicht retiniert und eingelagert wird, aber auch nicht eine überschießende Ausscheidung einleitet, kann für seine Elimination die Gültigkeit einer allgemeinen Eliminationsgleichung mit einer für das Wasser charakteristischen Eliminationskonstante k_2 angenommen werden.

Läßt man eine Versuchsperson ein bestimmtes Quantum Wasser (V_0) trinken und postuliert nach Ablauf einer gewissen Zeit die vollständige Resorption desselben, so wird man, wenn man in geeigneten Intervallen die jeweils bis dahin ausgeschiedene Harnmenge (V_a) von dem zugeführten Quantum V_0 abzieht, die dem betreffenden Zeitpunkt entsprechende Menge des im Organismus befindlichen resorbierten und noch nicht ausgeschiedenen Wassers als Restvolumen (V_r) erhalten. Die Größe V_r erlaubt somit eine quantitative Aussage über das Ausmaß der jeweiligen Störung des Wassergleichgewichtes.

THER hat auf diesem Wege zeigen können, daß die Geschwindigkeit der Wasserausscheidung dem Ausmaß der Fließgleichgewichtsstörung verhältnismäßig ist, daß also die Ausscheidung einer Exponentialfunktion entspricht. Man kann demnach nach THER folgendermaßen formulieren:

$$\frac{d V_a}{dt} = k_2 \cdot V_r \quad (1)$$

Da $V_0 = V_r + V_a$, ergibt sich durch Auflösung nach V_r

$$V_r = V_0 - V_a$$

Setzt man nun $V_0 - V_a$ für V_r in Gleichung (1) ein, so erhält man

$$\frac{d V_a}{dt} = k_2 \cdot (V_0 - V_a) \quad (2)$$

Wird jetzt integriert (unter der Bedingung, daß zur Zeit $t = 0$ auch $V_a = 0$ ist), so kommen wir zu folgendem Ergebnis:

$$v_a = V_0 (1 - e^{-k_2 t}) \quad (3)$$

oder

$$V_0 - V_r = V_0 \cdot (1 - e^{-k_2 t})$$

Also erhalten wir für das entsprechende Wasserrestvolumen folgende Gleichung:

$$V_r = V_0 \cdot e^{-k_2 t} \quad \text{DOST (15)} \quad (4)$$

Es bedeuten:

V_r = Restvolumen (dieses entspricht der jeweiligen resorbierten und noch nicht ausgeschiedenen Wassermenge)

V_0 = Anfangsvolumen zur Zeit $t = 0$

e = Basis des natürlichen Logarithmus

k_2 = Eliminationskonstante

Zur Ermittlung der Eliminationskonstante, d.h. des Parameters für die Eliminationsgeschwindigkeit des Wassers, lösen wir nunmehr die Gleichung durch Logarithmieren nach k_2 auf:

$$k_2 = \frac{\ln V_0 - \ln V_r}{t} \quad (5)$$

Die Eliminationskonstante läßt sich aus zwei Meßwerten V_{t1} und V_{t2} zur Zeit t_1 und t_2 bestimmen:

$$k_2 = \frac{\ln V_{t1} - \ln V_{t2}}{t_2 - t_1} \quad (6)$$

Um nun den Begriff der Eliminationskonstanten leichter verständlich und gedanklich besser faßbar zu machen, führte DOST (15) den Terminus der Eliminationshalbwertszeit ($t_{50\%}$) ein. Er ging dabei von der Tatsache aus, daß die Konstanz der Zeit, in der die Konzentration um die Hälfte absinkt, ein Charakteristikum der Exponentialfunktion ist (vergl. Abb. 1a).

Sehr anschaulich kann man die Eliminationshalbwertszeit graphisch darstellen, indem man die Ausscheidungswerte in Form von vier, fünf oder mehr Punkten in einem halblogarithmischen Raster gegen die Zeit aufträgt. Diese Punkte ergeben, wenn man sie miteinander verbindet, immer eine Gerade entsprechend unserer anfangs gemachten Feststellung, daß die Elimination proportional zur Zeit im Sinne einer Exponentialfunktion erfolgt.

Wir suchen nun jene Zeit auf, in der die Konzentration jeweils um die Hälfte abgefallen ist. Das kann an jedem beliebigen Abschnitt der Geraden erfolgen, bedingt durch den geradlinigen Verlauf der Kurve (Abb. 1b). Wenn wir in die nach der Eliminationskonstanten k_2 aufgelöste Gleichung (5) für $V_t = \frac{V_0}{2}$ einsetzen, wird t dadurch gleich der Eliminationshalbwertszeit. Wir haben somit auf rechnerischem Weg die Eliminationshalbwertszeit erhalten.

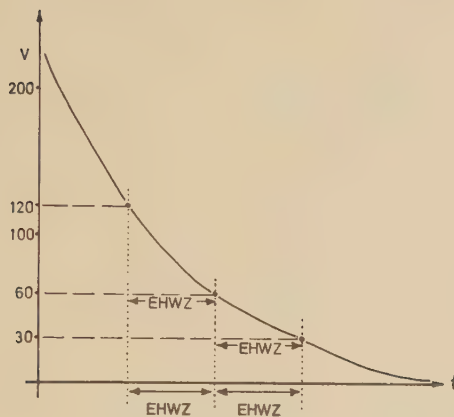


Abb. 1a Eliminationskurve in linearem Raster

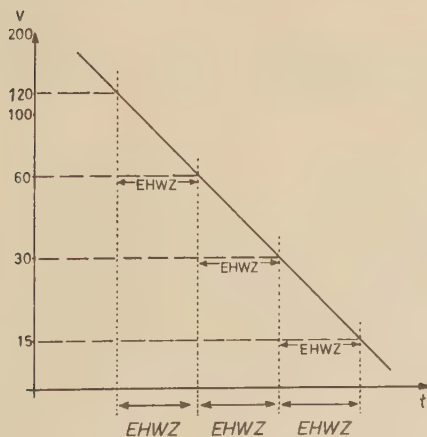


Abb. 1b Eliminationskurve in halblogarithmischem Raster
Eliminationshalbwertszeit = $EHWZ = t_{50\%}$

$$k_2 = \frac{\ln V_0 - \ln V_r}{t} \quad (7)$$

$$k_2 = \frac{\ln V_0 - \ln V_0/2}{t_{50\%}} \quad (8)$$

$$k_2 = \frac{\ln 2}{t_{50\%}} \quad (9)$$

$$t_{50\%} = \frac{\ln 2}{k_2} = \frac{0,693}{k_2} \quad (10)$$

2.31 Wahl des geeigneten Kurvenabschnittes

Die Eliminationskurve des Wassers, die, wie THER erstmals zeigte, in ihrem Verlauf überwiegend einer Exponentialfunktion entspricht, weist in einem halblogarithmischen Raster gegen die Zeit aufgetragen insgesamt keinen linearen Verlauf auf, jedoch kommen die Werte für V_r nach der Aufnahme von bis zu maximal 1000 ml Wasser im Zeitabschnitt von ungefähr 20 bis 100 Minuten auf eine Gerade zu liegen. Daraus folgt, daß während dieser Zeit die Elimination des Wassers ausschließlich nach dem Exponentialgesetz verläuft.

Wenn wir diesen geradlinigen Teil der Eliminationskurve als Abschnitt B bezeichnen (Abb. 2), so liegt vor ihm der Abschnitt A, der zunächst keinen geradlinigen Verlauf aufweist. In einer Kurvenanalyse konnte THER jedoch auch für diesen Kurvenabschnitt dartun, daß während dieser dargestellten Zeit die Elimination des Wassers ebenfalls dem Exponentialgesetz folgt. Trägt man nämlich die sich in der Zeitspanne A ergebende Differenz aus der Istkurve (durchgezeichnet) und den Sollwert (gestrichelt) als Ordinate auf, so erhält man wiederum eine Gerade R, welche steiler als die Sollkurve ver-

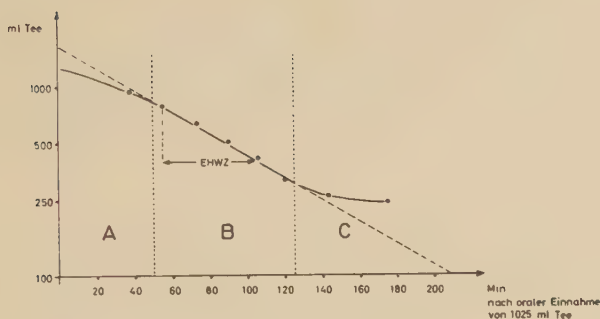


Abb. 2 Beispiel einer oralen Wasserbelastung

D.G. geb.: 5.7.1957
 Gew.: 41 kg
 Dosis: 1025 ml Tee per os

8³⁰ Beginn der Trinkzeit
8⁴⁵ Ende
 O = 8³⁷

<u>9¹⁵</u>	100 ml	38'	925 ml
<u>9³²</u>	130 ml	55'	790 ml
<u>9⁵⁰</u>	155 ml	73'	635 ml
<u>10⁰⁷</u>	117 ml	90'	518 ml
<u>10²²</u>	100 ml	105'	418 ml
<u>10³⁷</u>	90 ml	120'	328 ml
<u>10⁵⁹</u>	65 ml	142'	263 ml
<u>11³¹</u>	15 ml	174'	248 ml

$$t_{50\%} = 54' = 0,9 \text{ h}$$

$$k_2 = \frac{\ln 2}{t_{50\%}} = \frac{0,693}{0,900} = 0,770 \text{ h}^{-1}$$

läuft. Diesen Befund hat THER so gedeutet, daß im Intervall A der exponentiale Abfall der retinierten Wassermenge durch einen entgegengesetzten, aber ebenfalls exponentialen Prozeß überlagert wird, der sich als Invasionsprozeß darstellt.

Somit verläuft auch der Ausscheidungsvorgang vom ersten Beginn des Wasserstoßes an exponential, obgleich dies aus dem Verlauf von V_r in der Zeitspanne A nicht unmittelbar ersichtlich ist. Jenseits des Intervalles B, nachdem also die einverleibte Wassermenge zum größten Teil ausgeschieden ist, geht die Eliminationskurve V_r langsam vom exponentialen Verlauf ab, weil sie nunmehr zusehends durch die Grunddiurese überdeckt wird, welche nach Elimination der gesamten Trinkmenge dann die weitere Harnausscheidung bestimmt. Diese Grunddiurese würde bei einer kontinuierlichen Flüssigkeitskarenz auch eine Störung des Fließgleichgewichtes hervorrufen, die im Gegensatz zum Volhard'schen Versuch mit einer negativen Wasserbilanz einherginge. Die Grunddiurese darf während des Kurvenabschnittes B bzw. für die Auswertung aus diesem Teil der Kurve vernachlässigt werden, da sie in den meisten Fällen jedenfalls und bei der von uns verwendeten Flüssigkeitsmenge gegenüber dieser Ausscheidung quantitativ nicht ins Gewicht fällt.

2.32 Bei Störungen im Fließgleichgewicht des Wassers stellte sich die Eliminationskurve nicht in der in Abb. 2 aufgezeigten Form als Gerade dar und folgte somit auch nicht einer Exponentialfunktion. DOST (15) führte diese Störungen, auf die wir im einzelnen noch näher eingehen werden, auf

1. hämodynamische
2. vaskuläre
3. physikalisch-chemische

4. endokrine
5. alimentäre
6. medikamentös-pharmakologische
7. allergische und
8. bilanzmäßige Ursachen

zurück.

Meist sind, wenn das mit dem Volhard'schen Versuch dargebotene Wasser hinsichtlich der im Organismus verbleibenden und schließlich ausgeschiedenen Mengen nicht einer einfach erkennbaren uniformen und stets wieder reproduzierbaren Gesetzmäßigkeit entspricht, mehrere dieser Ursachen am physiologischen bzw. pathophysiologischen Gesamtgeschehen beteiligt. Ist mithin der Körper nicht im Wasserfließgleichgewicht, so wird sich das exogene Wasser des Volhard'schen Versuchs wie ein reaktiver Stoff verhalten (DOST).

3. E r g e b n i s s e

3.1 Reproduzierbarkeit

Wiederholte Wasserbelastungen bei derselben Versuchsperson (Doppelbelastungen, s. Tab. 1A und 1B) zeigen die Gültigkeit der postulierten Stoffwechselstandardgrößen auch bei Kindern. Beim Vergleich der entsprechenden Werte miteinander ist zu sehen, daß bei den Doppelbelastungen fast gleiche, für das jeweilige Kind charakteristische Eliminationshalbwertszeiten erhalten wurden. Unter Berücksichtigung der Tatsache, daß es sich hier um biologische Vorgänge handelt, sind die Abweichungen der Eliminationshalbwertszeiten und der Eliminationskonstanten zueinander vergleichsweise gering.

3.2 Verträglichkeit und Ursachen für mißlungene Versuche

Im allgemeinen wurde eine Flüssigkeitsmenge von 25 ml pro kg Körpergewicht von unseren Probanden gut vertragen. In seltenen Fällen klagten die Kinder über Übelkeit, und bisweilen kam es dann im Verlauf der Untersuchung sogar zum Erbrechen, welches eine Fortführung des Versuches unmöglich machte. Die im Kindesalter infolge der mangelnden Diszipliniertheit und Einsicht fehlende Mitarbeit der kleinen Patienten mag ferner dafür verantwortlich sein, daß etwa ein Fünftel unserer Versuche zu keinem verwendbaren Resultat führte. Jene Fälle, bei denen die Patienten während des Versuches nur dreimal oder noch weniger Harn lassen konnten, mußten selbstverständlich ebenfalls unberücksichtigt bleiben, da wir es ja mit einem biologischen Test zu tun haben, der nur durch eine genügend große Anzahl von Meßwerten eine vertretbare Aussagekraft gewinnt.

Eine weitere Schwierigkeit ergab sich bei Neugeborenen und Säuglingen in der Fixierung des Ballonkatheters. Bei sehr lebhaft strampelnden Kindern rutschte der Katheter, der teilweise bis zu vier Stunden belassen wurde, bisweilen aus der Harnröhre, wobei ein gewisser Urinverlust unvermeidbar war. Bei Neugeborenen und Säuglingen konnte trotz ganz behutsamen Sondierens manchmal nicht verhindert werden, daß die Probanden zu spucken begannen, wodurch hinsichtlich der aufgenommenen Flüssigkeitsmenge unübersichtliche Verhältnisse entstanden. Alle diese Versuche mußten, wie gesagt, bei der Bewertung ausgeschlossen werden.

3.3 Aufgliederung der untersuchten Probanden

In der vorliegenden Arbeit wurden die biokinetischen Stoffwechselgrößen Eliminationshalbwertszeit und Eliminationskonstante für Wasser bei insgesamt 210 Kindern verschiedener Altersstufen bestimmt, um eine Aussage über den Funktionszustand der Wasserelimination in den verschiedenen Altersgruppen machen zu können.

Eine Zunahme der Eliminationshalbwertszeit kann als Ausdruck einer funktionellen Minderleistung angesehen werden. Als Ursache kommen Nierenerkrankungen, Störungen der Wasserelimination (endokrin, vaskulär, physikalisch-chemisch, hämodynamisch usw.) und bei gesunden Kindern insbesondere funktionelle Unreife der Wasserelimination in Betracht.

Untersucht wurden 142 Kinder im Alter von fünf bis 15 Jahren und 17 reif geborene Säuglinge vom vierten bis 270. Lebens- tag. Bei vier Säuglingen wurden intravenöse Wasserbelastungen mit fünfprozentiger Glukoselösung durchgeführt.

Bei 15 älteren Kindern wurde die Wasserbelastung im Abstand von einem bis zwei Tagen zur Ermittlung der individuellen Reproduzierbarkeit der Ergebnisse wiederholt.

3.4 Statistische Auswertung der Ergebnisse

Zur Ermittlung der Normwerte in den einzelnen Altersgruppen wurden die Versuchsergebnisse einer statistischen Aufarbeitung unterzogen. In den Altersklassen erfolgte für jede Stoffwechselstandardgröße die Bestimmung des Mittelwertes. Für jede Gruppe wurde die Standardabweichung nach folgender Formel bestimmt (SACHS, 46):

$$s = \sqrt{\frac{\sum x^2 - \frac{(\sum x)^2}{n}}{n-1}} = \sqrt{\frac{S}{FG}}$$

s = Standardabweichung

x = Einzelwert

$\sum$ = Summe

S = Summe der Abweichungsquadrate

n = Anzahl der Einzelwerte

FG = n - 1

Um die Normalwerte in den Altersklassen durch Mittelwert und Standardabweichung und damit in Form von Vertrauensbereichen angeben zu können, wurde der Verteilungstyp von Eliminationshalbwertszeit und Eliminationskonstante geprüft. Dazu wurden Häufigkeitsdiagramme gezeichnet.

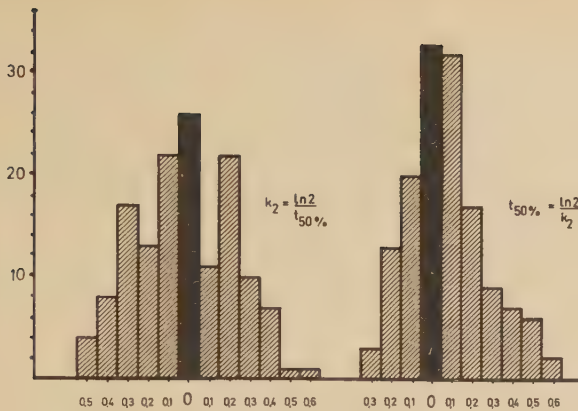


Abb. 3: Häufigkeitsdiagramme für k_2 und $t_{50\%}$ (= EHWZ)

In jeder Altersgruppe wurden die Abweichungen der einzelnen Meßwerte vom Gruppenmittelwert bestimmt. Sämtliche Abweichungen aller Altersgruppen wurden in Klassen geordnet.

Eine Klassenbreite von 0,1 erwies sich sowohl für die Eliminationskonstante als auch für die Eliminationshalbwertszeit als günstig. Die Häufigkeit des Vorkommens von Abweichungen in den einzelnen Klassen ist in der Abb. 3 dargestellt. Dabei zeigt sich, daß die Werte für die Eliminationshalbwertszeit asymmetrisch verteilt sind, während die Werte für die Eliminationskonstante eine symmetrische Kurve im Sinne einer Glockenkurve bilden.

Das besagt, daß die üblichen statistischen Auswertungsverfahren zur Bestimmung von Mittelwert und Standardabweichung, sowie die Durchführung von Mittelwertsvergleichen mit dem t-Test zu irreführenden Ergebnissen führen können, wenn die Berechnungen mit den Halbwertszeiten durchgeführt werden. Hingegen legt die Darstellung nahe, daß die Auswertung der Eliminationskonstanten zu statistisch verlässlicheren Resultaten führte.

Aus den dabei erhaltenen statistischen Größen, Mittelwert und Standardabweichung, können anhand einer t-Tabelle (Student-Tabelle) Vertrauensbereiche berechnet werden. Die Grenzen dieser Bereiche lassen sich dann nach Gleichung (10) in Halbwertzeiten umrechnen.

Der 95 % Vertrauensbereich entsprechend der Formel $\bar{x} \pm t_{0,05} \cdot \text{FG}$ für die Eliminationskonstante (k_2) ist 0,48 bis 1,57.

Für den Vergleich zweier Mittelwerte ungleicher Stichprobenumfänge ($n_1 \neq n_2$) wurde folgende Prüfgröße ermittelt (SACHS, 46).

$$\hat{t} = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sqrt{\left[\frac{n_1 + n_2}{n_1 \cdot n_2} \right] \cdot \left[\frac{S_1 + S_2}{n_1 + n_2 - 2} \right]}}$$

$\hat{t}$ = SCHÄTZWERT DER GRÖSSE t DER STUDENTVERTEILUNG

Eine Differenz wird dann als signifikant anerkannt, wenn die Irrtumswahrscheinlichkeit für t kleiner ist als 0,05.

Die gemeinsame Standardabweichung sich nicht unterscheidender Gruppen wurde entsprechend der Formel

$$\bar{S}_{in} = \sqrt{\frac{\sum S_{in}}{\sum \text{FG}_{in}}}$$

ermittelt.

Dabei ist

$\bar{s}_{in}$ = gemeinsame Standardabweichung

S_{in} = Summe der Abweichungsquadrate in
den einzelnen Altersgruppen

FG = Freiheitsgrad in den einzelnen Altersgruppen

In der folgenden Tabelle sind die Mittelwerte der Stoffwechselstandardgrößen ($t_{50\%}$ und k_2) in den verschiedenen Altersstufen mit ihren Standardabweichungen aufgeführt.

Alter	n	$t_{50\%}$ h	s	k_2 h^{-1}	s
4 - 7 d	7	2,190	0,677	0,343	0,109
12 - 270 d	6	0,847	0,301	0,839	0,248
5 a	5	0,876	0,354	0,873	0,266
6 a	8	0,698	0,172	1,044	0,246
7 a	11	0,653	0,137	1,101	0,215
8 a	11	0,668	0,102	1,060	0,177
9 a	11	0,686	0,203	1,093	0,325
10 a	22	0,718	0,223	1,038	0,270
11 a	26	0,877	0,294	0,868	0,272
12 a	28	0,709	0,175	1,031	0,236
13 a	15	0,686	0,223	1,119	0,382
14 u. 15 a	5	0,633	0,199	1,188	0,393
5 - 15 a	142	-	-	1,023	0,277

Tab. 1 Normalwerte der biokinetischen Stoffwechselgrößen des Wassers bei Kindern in verschiedenen Altersgruppen.

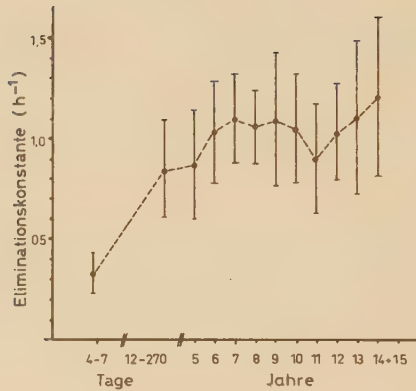


Abb. 4: Mittelwerte für k_2 mit Standardabweichungen der einzelnen Altersgruppen.

Die Mittelwerte für die Eliminationskonstante der einzelnen Gruppen mit den Standardabweichungen werden in Abbildung 4 graphisch dargestellt. Daraus ist zu ersehen, daß die Werte (umgekehrt zu $t_{50\%}$) in den ersten Lebenstagen am kleinsten sind und mit fortschreitendem Lebensalter um fast das Doppelte ansteigen.

Da die Eliminationshalbwertszeit eine anschaulichere Größe darstellt als die Eliminationskonstante, wurde aus dem Mittelwert der fünf bis 15 Jahre alten Kinder von k_2 die Eliminationshalbwertszeit errechnet. Sie beträgt 40,63 Minuten.

Es fällt auf, daß die Eliminationshalbwertszeit der vier bis sieben Tage alten Neugeborenen mit 2,190 h im Vergleich mit den 12 bis 270 Tage alten Säuglingen wesentlich höher liegt.

Die Aufstellung der Eliminationskonstanten läßt ein entsprechend reziprokes Verhalten erkennen. k_2 ist bei den vier bis sieben Tage alten Neugeborenen um das fast Zweifache niedriger als bei den 12 bis 270 Tage alten Kindern, bei denen sie bereits auf $0,839 \text{ h}^{-1}$ angestiegen ist, während die Eliminationskonstante im Vergleich der 12 bis 270 Tage alten Kinder zu den fünf bis 15-jährigen nur ganz unwesentlich zunimmt. Offenbar unterliegt die Wasserelimination noch bis zu 12 Tagen einem Reifungsprozeß.

Es besteht ein Unterschied zwischen der Gruppe der vier bis sieben Tage alten Neugeborenen und der 12 bis 270 Tage alten Säuglinge ($P = < 0,001$).

Die 12 bis 270 Tage alten Säuglinge sind jedoch von keiner der älteren Altersgruppen unterschieden ($P = > 0,10$).

Für die Eliminationshalbwertszeit wurde ein 95%-Vertrauensbereich von 0,44 bis 1,46 errechnet.

3.5 Doppelbelastungen

Bei 15 älteren Kindern wurden die Wasserbelastungen im Abstand von zwei Tagen wiederholt.

Die den 15 Kindern gemeinsame Standardabweichung s_{in} nach Gleichung (14) betrug 0,0695 und ist damit wesentlich kleiner als die gemeinsame Standardabweichung der fünf bis 15-jährigen Kinder (0,277). Die Reproduzierbarkeit beim Einzelindividuum ist ausgezeichnet.

3.6 Kranke Kinder

Neben den gesunden Kindern wurden 12 kranke Kinder untersucht. Die Ergebnisse werden einzeln aufgeführt.

Diagnose	Alter	Krank- heits- tag	$t_{50\%}$ min.	Std.	k_2
Mumpsmeningitis	8 a	12.	990	16,5	0,042
Zust. nach akutem Fieberkrampf	2 a	8.	960	16,0	0,043
Dyspepsie	8 m	10.	582	9,7	0,071
Retothel-Sarkom	8 a	35.	378	6,3	0,110
Mucoviscidose	9 a	10.	470	7,8	0,089
rheumatische Arthritis	6 a	23.	400	6,6	0,103
unklares Exanthem	11 a	6.	295	4,9	0,141
Mumpsmeningitis	8 a	5.	260	4,3	0,161
Polymyositis	5 a	15.	145	2,4	0,289
Hilustuberkulose	5 a	21.	130	2,2	0,315
akute Hepatitis	11 a	3.	138	2,3	0,301
akute Hepatitis	8 a	6.	88	1,5	0,462

Bei all diesen Fällen zeigt sich eine Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit. Das spricht für eine Verlangsamung im Wasserumsatz, wie es z.B. von der Hepatitis bekannt ist. Ein Deutungsversuch dieser wenigen Zahlen würde in den Bereich der Spekulation führen und hat daher zu unterbleiben. Eine größere Zahl von Untersuchungen kranker Kinder sollte allerdings zur Klärung der Fragen in Angriff genommen werden.

4. D i s k u s s i o n

Von VOLHARD (63) ist bereits mit Hilfe seines Verdünnungs- und Konzentrationsversuches gezeigt worden, daß Untersuchungen über die Wasserelimination auf dem Bilanzwege einen Einblick in den Wasserhaushalt des Organismus gestatten. Die diesem Prinzip folgenden vorliegenden Untersuchungen haben die Allgemeingültigkeit seiner Anschauungen erneut bewiesen. Von der Erkenntnis ausgehend, daß mit dieser Belastungsprobe das ganze komplizierte System der "Peripherie" erfaßt werde, das den Wasser- und Salzhaushalt regelt und unter alimentären, hormonalen, vasomotorischen, nervösen, ja psychischen Einflüssen steht, haben in der Folgezeit verschiedene Autoren Modifikationen zur Prüfung zahlreicher Teilfunktionen des Wasserhaushaltes entwickelt.

So führte im Jahre 1921 KAUFFMANN (36) den Wasserversuch zum Nachweis einer latenten Herzinsuffizienz ein. Später wurden für die Diagnostik der Fettsucht und des Myxödems der Thyreoidin-Wasserversuch, für die des Diabetes insipidus der Hypophysin-Wasserversuch vorgeschlagen wie BECKMANN (6) berichtet. Eine spezielle Modifikation für Hypopituitarismus und Nebennierenrindeninsuffizienz beschrieben 1941 ROBINSON, POWER und KEPLER (54). Leberfunktionsproben im Gebiet des Wasserhaushaltes, die auf der bekannten klinischen Tatsache basieren, daß im Anfangsstadium einer Hepatitis die Urinausscheidung vermindert und verzögert ist, und daß das Auftreten einer vermehrten Diurese ein prognostisch günstiges Zeichen darstellt, haben 1923 ADLER (1), 1928 BEUTEL und HEINEMANN (9), 1934 ADLERSBERG (2), 1935 MARX (43), 1944 DEPISCH, STRAHBERGER und SCHINDLER (14) publiziert. Die weiteste Verbreitung in der Praxis aber fand der 1951 von W OLLHEIM (67) empfohlene abgekürzte 6-Stunden-Wasserversuch. Die im Jahre 1901 von GILBERT und LERE-

BOULLET (21), 1925 von LE CALVÉ (41), 1937 von OLMER (49) und im gleichen Jahr von LEMAIRE und VARAY (42) sowie von JAHN (34) beobachtete Störung des Wasserhaushaltes bei Leberparenchymerkrankungen wird einerseits auf eine ungenügende Inaktivierung des antidiuretischen Hypophysenhinterlappenhormons in der betroffenen Leberzelle, andererseits auf Permeabilitätsstörungen der geschädigten Leberzellen bezogen, die nicht mehr in der Lage sind, Kalium- und Phosphor-Ionen zu speichern und Natrium abzugeben.

Im Gegensatz zu diesen Modifikationen, die auf die Erfassung von Partialfaktoren innerhalb des Wasserhaushaltes des Organismus abzielen, wurde im Rahmen der vorliegenden Studie die Wasserelimination als Funktion der Ganzheit des Organismus betrachtet, wobei wir annehmen dürfen, daß die Eliminationsgeschwindigkeit des Wassers wie bei anderen endogenen Substanzen (Eisen, Bilirubin, Phosphor, Glukose) dem Wasserumsatz ($T_f = k_2 \cdot P_l$) proportional ist. Dabei wurde versucht, über die bilanzmäßige Betrachtung hinausgehend die Kontinuität und Quantität der Wasserelimination mathematisch zu erfassen und kurvenmäßig als Exponentialfunktion wiederzugeben. Basierend auf den Vorarbeiten THER's, dem es gelungen war, die beim VOLHARD'schen Wasserstoß ausgeschiedene Urinmenge in ihrer Abhängigkeit von Zeit, Menge und Zusammensetzung der getrunkenen Flüssigkeit erstmals mathematisch festzuhalten und weiterhin auf informativen Untersuchungen dieses Autors sowie von DOST und GLADTKE über die praktische Durchführbarkeit dieser Methode wurde versucht, in den durchgeführten 210 Untersuchungen die Möglichkeiten und Grenzen dieser Methode hinsichtlich ihrer praktischen Durchführbarkeit und Auswertbarkeit näher kennenzulernen. Das bei jedem derartigen Unterfangen bekannte Problem von Unzulänglichkeiten bei dem Versuch, biologische Vorgänge mit mathematischen Mitteln wiederzugeben, ist auch hier störend in Erscheinung getreten. Diese Schwierigkeiten, die eingehend geschildert wurden, sind neben der unterschiedlichen Koope-

ration bzw. Kooperationswilligkeit der Kinder von deren individuellen physiologischen Gegebenheiten abhängig.

Da die Auswertung der Versuchsergebnisse in Form von Kurvenzeichnungen unter Zugrundelegung einer mathematischen Funktion kritischer ist als die bilanzmäßige Erfassung, traten diese Störfaktoren bei der von uns gewählten Form der Auswertung der Versuchsergebnisse besonders deutlich hervor. Nicht auswertbare Kurven aber bewegen sich nicht mehr innerhalb der physiologischen Fehlerbreite der Methode. Sie mußten verworfen werden, da sich die entsprechenden Versuchspersonen bezüglich ihres Wasserhaushaltes nicht in dem für die Durchführung des Versuchs unbedingt erforderlichen Fließgleichgewicht befanden.

Im Normalfall, d.h. bei dem im Fließgleichgewicht befindlichen menschlichen Organismus, besitzen wir für die Klinik in der Eliminationshalbwertszeit, d.h. in dem Zeitintervall, in dem eine bestimmte zugeführte Wassermenge zur Hälfte wieder renal ausgeschieden ist, ein exaktes Maß für die Ausscheidungsfähigkeit und diesbezügliche Belastbarkeit des jeweiligen Organismus, wie aus den vorgelegten Untersuchungen hervorgeht. Allerdings gestaltet sich die Bestimmung der Eliminationshalbwertszeit für Wasser, die volumetrisch vorgenommen werden muß, wesentlich schwieriger als die von anderen physiologisch interessanten Stoffen, die parenteral verabfolgt und deren erfolgte Ausscheidung durch kontinuierliche Kontrolle des entsprechenden Blutspiegels blutchemisch genau festgestellt werden kann. Denn nach der Zufuhr von Wasser kommt es im Organismus zu einer entsprechenden Hydrämie. Der "Wasserpegel" im Blut kann jedoch nicht nach Art eines Blutspiegels erfaßt werden. Wenn auch HALDANE und PRIESTLEY (28) glauben, daß nach oraler Wasserzufuhr eine geringe Zunahme der "Wasserkonzentration" des Blutes gegenüber dessen Elektrolytgehalt, nicht aber

gegenüber seinem Hämoglobingehalt festzustellen sei, so stellten doch von MONAKOW (46), THANNHAUSER (59) und VEIL (61) klar, daß die Abnahme des Serumkochsalzgehaltes nicht in gesetzmäßiger Weise als Diuresereiz angesehen werden kann. Darüberhinaus glaubt NONNENBRUCH (48) aus einschlägigen Untersuchungen folgern zu müssen, daß weder der Wassergehalt des Blutes noch die Blutmenge selbst oder die Erythrozytenzahl und der Eiweiß- und Kochsalzgehalt des Serums als Maßstab für die Größe der Diurese nach einem Wasserstoß aufgefaßt werden könnten. Freilich konnte bereits STRAUSS (58) im Jahre 1922 während vermehrter Wasseraufnahme eine "Verdünnung" des Blutes und eine beträchtliche Anämie feststellen. 1955 fanden DAVENPORT (13), ANDERSSON und Mc CANN (4) bei Versuchstieren nach oraler Aufnahme sehr großer Wassermengen sogar eine Hämolyse des Blutes.

Anhand unserer nach der DOST'schen Methode durchgeführten Untersuchungen kann gezeigt werden, daß in den ersten Lebenstagen die Eliminationshalbwertszeit des Wassers gegenüber den im späteren Leben zu registrierenden Durchschnittswerten erheblich verlängert ist. Die bei erwachsenen Individuen relativ konstanten Durchschnittswerte werden schon etwa nach dem 10. bis 12. Lebenstag erreicht. Daraus kann gleichzeitig geschlossen werden, daß in den ersten Lebenstagen eine eindeutige Minderleistung der für die Ausscheidung des Wassers verantwortlichen Organe besteht. Zu diesem Ergebnis sind bereits RIND und GLADTKE (52) anhand von Einzelbeobachtungen gelangt. Der geschilderte Verlauf der Eliminationshalbwertszeit ist Ausdruck der vom Lebensalter abhängigen zeitlichen Reifung dieser Eliminationsleistung.

Andere Autoren konnten über ähnliche Reifungsvorgänge hinsichtlich der Elimination anderer Metaboliten bei ihren mit der DOST'schen Methode durchgeführten Untersuchungen berich-

ten. Von solchen Stoffen seien hier nur angeführt die Sulfonamide, Paraaminohippursäure und Thiofulfat (GLADTKE und RIND, 24, GLADTKE, 23), Bromsulphalein (WICHMANN, 65), Paraaminohippursäure (BERTRAM, 8) und Galaktose (KIELHORN, 37), die ebenfalls eine deutliche Verlängerung der Eliminationshalbwertszeiten in den ersten Lebenstagen aufwiesen. Mit zunehmendem Lebensalter nähern sich die Eliminationsgeschwindigkeiten rasch den beim Erwachsenen üblichen Werten. Die Normalwerte für die Eliminationshalbwertszeiten werden bei den Sulfonamiden und beim Thiosulfat ungefähr nach der dritten Lebenswoche, bei Paraaminohippursäure im zweiten Lebensmonat erreicht, also wesentlich früher als bei Bromsulphalein, dessen Stoffwechselstandardgrößen erst im vierten Lebensmonat in den Normbereich gelangen. Sehr interessante Perspektiven eröffnet hierbei auch der Vergleich körperfremder Stoffe zu körpereigenen Metaboliten. So konnten RIND und GLADTKE (52) beim Neugeborenen eine verzögerte Assimilation der Glukose feststellen, die jedoch im Gegensatz zu den körperfremden Stoffen schon innerhalb weniger Tage an die volle Eliminationsleistung älterer Kinder herankam. MÜLLER (47, Dissertation 1970) fand ein ähnliches Verhalten für Umsatz und Elimination des Phosphats im Serum. Erwähnenswert sind auch frühere Untersuchungen, im Jahre 1919 von ASCHENHEIM (5), 1923 von LASCH (39), 1929 von BRATUSCH-MARRAIN (10), 1954 von Mc CANCE und Mitarb. (44), 1953 von AMES (3), 1960 von BRIGHT und Mitarb. (11) und von JANOVSKY und Mitarb. (35) im Jahre 1964, die fanden, daß Neugeborene und kleine Säuglinge bei regelrechten Wasserbelastungen (sie gaben 4 - 5 % des Körpergewichts an Wasser, d.h. bei einem Körpergewicht von 2500 g 100 ml per Magensonde) dieses langsamer ausscheiden als ältere Säuglinge und Erwachsene. Zu ähnlichen Ergebnissen konnte 1947 HELLER (31) an neugeborenen Ratten kommen. Weiterhin stellten diese Autoren fest, daß die Fähigkeit der Elimination überschüssigen Wassers beim Säugling relativ rasch heranreift. Eine signifikant langsamere

Wasserelimination ist in den ersten Tagen nach der Geburt festzustellen.

Die Gruppe der 14 Tage alten Säuglinge scheidet im Durchschnitt in 2 Stunden etwa 44 % der einverleibten Wassermenge aus, bei den 2 1/2 Monate alten Säuglingen dagegen werden schon 60 % in 2 Stunden eliminiert. Die verminderte bzw. verlangsamte Elimination des Wassers wird von den oben genannten Untersuchern als Ausdruck einer noch nicht ausgereiften Nierenfunktion angesehen.

Ursachen für die verminderte Funktionsleistung der Niere sind in verschiedenen Faktoren zu suchen. Beim Erwachsenen erfolgt hauptsächlich durch Senkung der tubulären Wasserrückresorption die Elimination überschüssigen Wassers über eine Hemmung der Sekretion des antidiuretischen Hormons, während beim Neugeborenen und kleinen Säugling einmal das hypothalamo-neurohypophysäre System und seine Funktion noch nicht ganz ausgereift sind und zum anderen der distale Tubulus gegen das antidiuretische Hormon weniger empfindlich ist, wie HELLER (31) nachweisen konnte. Als weitere Ursache dieser funktionellen Minderleistung in Bezug auf die Wasserausscheidung kommt die morphologische Unreife der Niere in Frage, die schon makroskopisch an der noch angedeuteten Renculisation erkennbar ist. Mikroskopisch kann festgestellt werden, daß die Glomerula, die zwar schon in ihrer endgültigen Anzahl vorhanden sind, postnatal eine morphologische Ausdifferenzierung erfahren, Man findet nämlich die weniger zahlreichen Glomerulaschlingen anfangs noch mit einem kuboiden Epithel ausgekleidet. Außerdem sind die Tubuli der kurzen rindennahen Nephronen noch unvollkommen ausgebildet. Die Ausbildung zum endgültigen Glomerulum geschieht in den ersten Lebensmonaten relativ schnell, ist aber erst mit dem Ende des ersten Lebensjahres abgeschlossen (WINTER und Mitarb., 66).

Wie bereits ausgeführt wurde, setzt sich der Vorgang der Wasserelimination aus einer Reihe von Partialkomponenten zusammen, die ihrerseits von einzelnen Organen abhängig sind,

von deren harmonischem Zusammenwirken der Wasserhaushalt abhängt. Störungen der Wasserelimination können also sowohl durch Minderleistung dieser Organe als auch durch ein fehlerhaftes Zusammenspiel der Partialkomponenten hervorgerufen werden.

Patienten mit Erkrankungen, die sich als Störungen solcher Partialkomponenten auswirkten, wurden von uns nur in beschränktem Umfang untersucht. In erster Linie handelte es sich dabei um an Hepatitis erkrankte Kinder. Bei diesen Kranken stellten wir eine Verlängerung der Eliminationshalbwertszeit fest. Nach WAPPLER (64) ist dieser Befund so zu deuten, daß bei Läsionen des Leberparenchyms das präzise Gleichgewichtsspiel der Ionenspeicherung- und -verteilung in diesem Organ empfindlich gestört wird. Ganz besonders verursacht die Schädigung der Leberzelle Permeabilitätsstörungen, und dadurch geht die Fähigkeit verloren, in diesem Gewebe Kalium und Phosphor zu speichern und Natrium abzugeben. Daraus resultiert eine Neigung zu Wasser- und Kochsalzretention. Gleichzeitig kommt es zu einer vermehrten Kaliumausscheidung und damit zu einer Verminderung des intrazellulären Kaliumbestandes. Weitere Gründe für die Störung des Wasserhaushaltes bei Parenchymerkrankungen der Leber soll die mangelhafte Inaktivierung des antidiuretischen Hypophysenhinterlappenhormons durch die geschädigte Leber sein. Dadurch kommt es zu einer Wasserretention. Die Verlangsamung der Wasserelimination im akuten Stadium der Hepatitis bestätigt nicht nur den Wollheimschen Versuch, sondern gibt auch über dessen Aussage hinaus einen exakten Meßwert und erlaubt damit auf bequeme Art Verlaufskontrollen.

Von den zahlreichen Medikamenten, die eine Wirkung auf den Wasserhaushalt entfalten, spielten bei den von uns untersuchten Patienten vor allem die Corticosteroide eine Rolle.

In Übereinstimmung mit RICHTER (51) fanden wir bei unseren Probanden, die allerdings wegen einer vorausgegangenen Hepa-

titis epidemica einer zum Zeitpunkt des Versuches teilweise bereits abgesetzten Prednison-Behandlung unterzogen worden waren, eine normale und in einigen Fällen sogar unter der Norm liegende Eliminationshalbwertszeit.

Aus dieser Tatsache leitet RICHTER (51) die Berechtigung ab, bei Epileptikern, die, wie unsere Untersuchungen an einem Einzelfall (allerdings Fieberkrampf) zeigen, eine stark verlängerte Eliminationshalbwertszeit aufweisen - eine Prednisontherapie durchzuführen.

Im Gegensatz zum Prednison soll das Cortison selbst nach hochdosierter über längerer Zeit fortgesetzter Medikation zur Wasserretention und damit zu einer erhöhten Krampfbereitschaft führen. Diese Ansicht scheint durch Versuche im Jahre 1960 von Mc MAHON (45) und Tierversuche im Jahre 1956 von HERKEN (32) gestützt zu werden. Untersuchungen im Jahre 1962 von SCHREITER (57) lassen hingegen vermuten, daß es sich bei diesem Phänomen weniger um eine Frage des chemischen Aufbaues des Cortisonderivates als vielmehr der Dosierung und Dauer der Medikation handelt.

Während wir bei Neugeborenen meist Eliminationshalbwertszeiten fanden, die sich zwischen 100 und 200 Minuten bewegten, fielen diese Werte etwa vom zehnten Lebenstag an auf unter 100 Minuten ab. Am 11. - 12. Lebenstag werden die Normalwerte älterer Kinder erreicht. Auf dieses Phänomen der physiologischen Wasserretention des Neugeborenen, die etwa bis zum Abklingen des Icterus neonatorum zu beobachten ist, wurde bereits ausführlich eingegangen. Im übrigen ist jeder sich außerhalb der Norm befindende Wert der Eliminationshalbwertszeit ein Zeichen dafür, daß der Wasserhaushalt gegenüber den Gesunden verändert ist, und daß der Organismus aus irgendeinem Grunde Wasser retiniert.

Hier soll der Verteilungstyp von k_2 (Eliminationskonstante) und $t_{50\%}$ (Eliminationshalbwertszeit) bei Wasser und Glukose erwähnt werden.

Während v. HATTINGBERG, DOST und GLADTKE (30) eine symmetrische Verteilung für $t_{50\%}$ und eine asymmetrische für k_2 bei der Glukose fanden, war für das Wasser ein umgekehrtes Ver-

halten festzustellen, also eine symmetrische Verteilung für k_2 und eine asymmetrische für $t_{50\%}$.

Eine Normalisierung der Eliminationshalbwertszeit unter einer das der Störung zugrunde liegende Leiden spezifisch angehenden Therapie bildet einen Maßstab für die Wirksamkeit der Behandlung, die an Hand der entsprechenden Werte kontrolliert und korrigiert werden kann.

Verschiedene Krankheitsbilder gehen mit bestimmten Störungen im Wasserhaushalt einher. Diese Abweichungen sind typisch, gut reproduzierbar und diagnostisch zu verwerten. Bei parenchymatösen Erkrankungen der Leber ist die Eliminationshalbwertszeit in der Initialphase verlängert, um mit Abklingen des entzündlichen Prozesses, der mit einer gleichzeitigen Rückbildung des Icterus verbunden sein kann, wieder normale Werte zu erreichen. Unsere Ergebnisse bestätigen den diagnostischen Wert der Eliminationshalbwertszeit-Bestimmung bei solchen Erkrankungen. Bei Nierenerkrankungen allerdings dürfte der Wasserversuch (als Verdünnungsversuch) allein keinen diagnostischen Wert besitzen. Wie bereits VOLHARD betont, gibt es keine Nephropathie mit isolierter Störung der Verdünnungsfähigkeit, und das Ergebnis des Wasserversuchs ist nicht von einer Nierenpartialfunktion sondern zusätzlich und in hohem Maße von im Einzelfall nicht abgrenzbaren extrarenalen Faktoren abhängig. Deshalb neigte der genannte Autor in späteren Jahren (1942) dazu, auf den Wasserversuch ganz zu verzichten und sich mit der Konzentrationsprobe allein zu begnügen. Aus den genannten Gründen dürfte die alleinige Bestimmung der Eliminationshalbwertszeit des Wassers für die Diagnostik von Nierenerkrankungen wenig zweckmäßig sein. In der Diagnostik nicht renaler Störungen des Wasser- und Mineralhaushaltes, namentlich bei endokrinen Krankheitsbildern, besonders bei Nebennierenrindeninsuffizienz, stellt die Wasserbelastungsmethode nach LASZLO und Mitarb. (40) ein wertvolles Verfahren innerhalb der endokrinen Diagnostik

dar, wie dies früher auch schon durch die Untersuchungen von ROBINSON, POWER und KEPLER (54) gezeigt werden konnte.

Bei den dem genannten Formenkreis angehörenden Erkrankungen schließt bekanntlich eine normale diuretische Reaktion und mithin eine normale Eliminationshalbwertzeit die Möglichkeit einer Nebennierenrindeninsuffizienz aus.

Es ist zu erwarten, daß die Bestimmung der Eliminationshalbwertzeit hier exaktere und besser reproduzierbare Werte ergibt. Größere Untersuchungsserien, die der Seltenheit der in Frage kommenden Erkrankungen wegen eine längere Zeit beanspruchen werden, sind geplant.

5. Z u s a m m e n f a s s u n g

Es galt in der vorliegenden Arbeit die Pharmakokinetik der Wasserelimination beim Kind mit Hilfe der nach DOST auf dem Bilanzwege ermittelten Stoffwechselstandardgrößen zu untersuchen. Dazu wurden an insgesamt 210 Kindern (vom Neugeborenen bis ins Schulalter) Wasserbelastungen vorgenommen.

Bei einem Teil der Neugeborenen wurde nach einmaliger intravenöser Injektion von fünfprozentiger Glukoselösung (25 ml pro kg/Körpergewicht) unter Anwendung des DOST'schen Verfahrens die Urinausscheidung in der Zeiteinheit gemessen.

Bei einem anderen Teil der Neugeborenen wurde die Wasserbelastung oral durchgeführt, gleichfalls unter Applikation von 25 ml Flüssigkeit pro kg/Körpergewicht.

Bei Klein- und Schulkindern erfolgte die Belastung ebenfalls auf oralem Weg nach einem von DOST modifizierten Volhard'schen Wasserversuch.

Die auf dem Bilanzwege erhaltene "Konzentrationsverlaufskurve" des Wassers im halblogarithmischen Raster läßt die Errechnung der Eliminationshalbwertszeit und der Eliminationskonstanten zu.

Eine besondere Schwierigkeit lag darin, daß die Wasserkonzentration nur volumetrisch und nicht wie bei anderen körpereigenen und körperfremden Stoffen durch blutchemische Untersuchung ermittelt werden kann. Die Aussagekraft solcher Untersuchungen ist daher in ihrer Präzision nicht ohne weiteres mit den aus Blutspiegelanalysen erzielten Ergebnissen zu vergleichen.

Die Eliminationshalbwertszeit ($t_{50\%}$) des Wassers ist eine von der Körpergröße und Körperoberfläche unabhängige Stoffwechselstandardgröße, die sich aus dem exponentialen Abfall der Konzentrationsverlaufskurve ungefähr zwischen der 40. und 120. Minute ermitteln läßt.

Verteilungsvorgänge vor diesem Zeitpunkt stören den Kurvenverlauf, später geht die Eliminationskurve vom exponentialen Verlauf ab, weil sie durch die Grunddiurese überlagert wird und somit unübersichtliche Verhältnisse auftreten.

Die Eliminationshalbwertszeit wurde in dem erwähnten Zeitabschnitt der Eliminationskurve durch das von DOST angegebene Verfahren ausgewertet und die Normwerte der Stoffwechselstandardgrößen für die einzelnen Altersgruppen bestimmt. Die gefundenen Werte lassen eine Reifung der Wasserelimination erkennen.

Die Eliminationshalbwertszeit des Wassers beträgt in der Altersgruppe vom vierten bis siebten Lebenstag im Mittel 131 Minuten. Bereits ab elftem bzw. zwölftem Lebenstag erreicht sie mit ca. 50 Minuten den Normwert älterer Kinder und Erwachsener.

Da für die Eliminationshalbwertszeit eine asymmetrische Verteilung gefunden wurde, erfolgte ihre Berechnung über die Eliminationskonstante (k_2), die symmetrisch verteilt ist. Die Eliminationshalbwertszeit beträgt im Mittel (für fünf bis 15 Jahre alten Kinder) 40,63 Minuten.

Die vorliegenden Ergebnisse zeigen deutlich, daß auch die Wasserelimination, die allerdings von vielen Teilfunktionen des Organismus abhängig ist (Leber, Niere, neutrale Einflüsse u.a.), in der Postnatalzeit deutlich erkennbar verlangsamt ist.

6. Literaturverzeichnis

- 1 ADLER, A.: Der Einfluß der Leber auf die Wasseraus-
scheidung.
Klin.Wschr. 2, 1980-1982 (1923)
- 2 ADLERSBERG, D.: (1) Zur Rolle der Leber im Wasserhaushalt.
Klin.Wschr. 13, 393-399 (1934)
(2) Zur Rolle der Leber im Wasserhaushalt
Wien.Arch.inn.Med. 25, 269 u. 401 (1934)
- 3
- 3 AMES, R.G.: Urinary water excretion and neurohypophysial
function in full term and premature infants
shortly after birth.
Pediatrics 12, 272-281 (1953)
- 4 ANDERSSON, B. and A further study of polydipsia evoked by
Mc CANN, S.M.: hypothalamic stimulation in the goat.
Acta physiol.scand. 33, 333-346 (1955)
- 5 ASCHENHEIM, E.: Der Wasserversuch bei Säuglingen
Z.Kinderheilk. 24, 281-294 (1919)
- 6 BECKMANN, K.: Krankheiten der Leber
in: Handbuch der inn.Med. III/2, 4.Aufl.,
Springer-Verlag Berlin 1953
- 7 v.BERTALANFFY, L.: Theoretische Biologie Bd. II
Stoffwechsel und Wachstum
Francke-Verlag Bern 1951 2.Aufl.
Biophysik des Fließgleichgewichtes
Vieweg-Verlag Braunschweig 1953

- 8 BERTRAM, D.: Die Elimination der PAH beim Neugeborenen und Säugling als werdende Funktion.
Inaugural-Dissertation, Gießen 1969
- 9 BEUTEL, A. und HEINEMANN, J.: Über die Beeinflussung des Bilirubinspiegels im Blute bei Ikteruskranken durch Änderungen der Blutkonzentration.
Z.klin.Med. 107, 693-699 (1928)
- 10 BRATUSCH-MARRAIN, A.: Über die Wasserausscheidung des Säuglings
I. Mitt. Physiologie
Arch.Kinderheilk. 87, 81-115 (1929)
II. Mitt. Ernährungsstörungen
Arch.Kinderheilk. 87, 115-137 (1929)
- 11 BRIGHT, N.H. and HOLLIDAY, M.A.: Response of newborns to water loads.
Amer.J.Dis.Child. 100, 574 (1960)
- 12 BÖRGER, M.: in: Landois - Rosemann
Lehrbuch der Physiologie des Menschen
Urban-Schwarzenberg-Verlag München-Berlin
1962 28. Aufl.
- 13 DAVENPORT, H.W.: zitiert: p. 162 in:
Physiologie of the Digestive Tract, p.162
Chicago: Year Book Publ. Inc. 1961
- 14 DEPISCH, F., STRAHBERGER, E. u. SCHINDLER, E.: Der Volhardsche Wasserversuch als Leberfunktionsprobe.
(Erfahrungen an 150 Fällen von Parenchym-ikterus)
in: Zimmer (Hrsg.) Wehrmedizin
Bd. III Interne Medizin und Neurologie,
Seite 414-424
Franz Deuticke-Verlag Wien 1944

- DOST, F.H.: Der Blutspiegel
Kinetik der Konzentrationsabläufe in der
Kreislauf Flüssigkeit
Thieme-Verlag Leipzig 1953
- Grundlagen der Pharmakokinetik
Thieme-Verlag Stuttgart 1968 2.Aufl.
- DOST, F.H.: Ein Verfahren zur Ermittlung des absoluten
Transportvermögens des Blutes im Fließ-
gleichgewicht.
Klin.Wschr. 40, 732-733 (1962)
- DOST, F.H.: Ein neues Verfahren zur Ermittlung des Um-
satzes von Stoffen exogener und endogener
Herkunft im Blut ohne Kenntnis der
Distribution.
Antibiot. et Chemother. (Basel) 12,
149-158 (1964)
- DOST, F.H.;
GLADTKE, E.: Darstellung des metabolischen Begriffs
"Transfer" am Beispiel einer analogen Ein-
führung von p-Aminohippursäure (PAH) in
das Blut des Menschen.
Klin.Wschr. 42, 784-786 (1964)
- DOST, F.H.,
GLADTKE, E.,
v.HATTINGBERG, M.
und RIND, H.: Biokinetische Normwerte bei der intravenösen
Glukosebelastung.
Klin.Wschr. 46, 503-505 (1968)
- FASSBENDER, C.W.: Anwendung der Strahlungsmeßgeräte und
Radioisotope in der medizinischen Forschung
und Biochemie, in der Diagnostik und Therapie.
in: Einführung in die Meßtechnik der Kern-
strahlung und die Anwendung der Radio-
isotope.
Thieme-Verlag Stuttgart 1962

- 21 GILBERT, A. et LEREBoullet, P.: Des urines retardées (opsiurie) dans les cirrhoses.
C.R.Soc.Biol. (Paris) 53, 276 - 279 (1901)
De L'inversion du rythme colorant des urines dans l'ictère.
C.R.Soc.Biol. (Paris) 53, 279-281 (1901)
- 22 GLADTKE, E., SCHOLZ, A.: Kinetische Untersuchungen mit radioaktivem (Fe^{59})- und nichtaktivem (Fe^{56})- Eisen im Serum.
Verh.dtsch.Ges.inn.Med. 70, 390-393 (1964)
- 23 GLADTKE, E. und RIND, H.: Der Stoffwechsel als werdende Funktion beim Kind.
A. Untersuchungen mit körperfremden Stoffen.
Mschr. Kinderheilk. 113, 299-302 (1965)
- 24 GLADTKE, E.: Der Thiosulfatraum beim Kind
54. Beih. Arch. Kinderheilk.
Enke-Verlag Stuttgart 1966
- 25 GLADTKE, E. und RIND, H.: Ernährung und Wasserhaushalt beim Säugling.
Mschr. Kinderheilk. 114, 204-207 (1966)
- 26 GLADTKE, E. und RIND, H.: Bilirubinstoffwechsel beim Neugeborenen.
Mschr. Kinderheilk. 115, 231-233 (1967)
- 27 GLADTKE, E., DOST, F.H., v.HATTING⁴ BERG, M., RIND, H.: Glukoseumsatz beim Neugeborenen.
Dtsch.med.Wschr. 93, 684-686 (1968)

- 28 HALDANE, J.S. and PRIESTLEY, J.G.: The regulation of excretion of water by the kidneys I
J.Physiol. (Lond.) 50, 296-303 (1916)
- 29 v.HATTINGBERG, H.M.: Die Glukosebelastung als pharmakokinetisches Problem.
in: Die Betreuung des diabetischen Kindes
58. Beiheft Arch.Kinderheilk. 95-99 (1968)
- 30 v.HATTINGBERG, H.M., GLADTKE, E. und DOST, F.H.: Die Differenzierung der pathologischen Kohlenhydrattoleranz.
Dtsch.med.Wschr. 95, 349 - 355 (1970)
- 31 HELLER, H.: The response of newborn rats to administration of water by the stomach.
H.Physiol. (Lond.) 106, 245-255 (1947)
- 32 HERKEN, H., SENFT, G. und WILUTZKY, H.: Diuretische und antidiuretische Wirkungen einiger Cartinoide.
Klin.Wschr. 34, 781-786 (1956)
- 33 HILL, A.V.: Adventures in Biophysics.
Univ.Penn.Press Philadelphia 1931
- 34 JAHN, D.: Ober die Grundlagen der Therapie des Leberparenchyms.
Jahreskurse ärztl.Fortb., München 35, 19-29 (1944)
- 35 JANOVSÝ, M., MARTINEK, J., ŠTANINCOVÁ, V. und ŠLECHTOVA, R.: Vývoj vodní diuresy u dětí v 1. roce života. (Entwicklung der Wasserdiurese bei Kindern im ersten Lebensjahr)
Čs.Fysiol. 13, 211-212 (1964)

- 36 KAUFFMANN, F.: Über den Diureseversuch unter Hochlagerung der Beine und seine diagnostische Bedeutung. Berl.klin.Wschr. 42, 1246-1249 (1921)
- 37 KIELHORN, A.: Die Stoffwechselkinetik der Galaktose beim Kind.
Inaugural-Dissertation, Gießen 1970
- 38 KITZING, W. und SCHUHMACHER, H.H.: Ontogenese und topographische Histochemie der Bernsteinsäuredehydrogenase in der Leber einiger Nager.
Z.Zellforsch. 54, 443-467 (1961)
- 39 LASCH, W.: Weiteres über den Wasserversuch im Säuglingsalter.
Z.Kinderheilk. 36, 42-57 (1923)
- 40 LÁSZLÓ, F.A., DURSZT, F. und KOVACS, K.: Die Bewertbarkeit einer einfachen Wasserbelastungsmethode bei verschiedenen endokrinen Krankheitsbildern.
Med.Welt 19, 1239-1244 (1968)
- 41 LE CALVÉ, J.: L'oedème
Masson & Co. Paris 1925
- 42 LEMAIRE, A. et VARAY, A.: Les oedèmes des hépatiques.
Etude pathogénique
Congr.intern.de l'insuff.hépatique Vichy 1937
- 43 MARX, H.: Der Wasserhaushalt des gesunden und kranken Menschen.
Springer-Verlag Berlin 1935

- 44 Mc CANCE, R.A.,
NAYLOR, N.J.B. and
WIDDOWSON, E.M.: The response of infants to a large dose
of water.
Arch.Dis.Child. 29, 104-109 (1954)
- 45 Mc MAHON, F.G.,
GORDON, E.S.,
KENOYER, W.C.
and KEIL, P.: Renal and pituitary-inhibiting effects
of exogenous corticosteroids in normal
subjects.
Metabolism 9, 511-527 (1960)
- 46 v.MONAKOW, P.: Beitrag zur Funktionsprüfung der Niere.
Dtsch.Arch.klin.Med. 102, 248-309 (1911)
- Beitrag zur Kenntnis der Nephropathien II.Teil
II. Fälle mit Kochsalzretention
Dtsch.Arch.klin.Med. 115, 224-266 (1914)
- Beitrag zur Kenntnis der Nephropathien III.Teil
III. Mischformen
Dtsch.Arch.klin.Med. 116, 1-42 (1914)
- Untersuchungen über die Funktion der Niere
unter gesunden und kranken Verhältnissen.
Habil.-Schrift, München 1917
- 47 MÜLLER, E.: Der Phosphatumsatz beim Kind.
Inaugural-Dissertation, Gießen 1970
(im Druck)
- 48 NONNENBRUCH, W.: Über Diurese
Ergebn.inn.Med.Kinderheilk. 26, 119-206 (1924)
- 49 OLMER, J.: Les oedèmes des hépatiques.
Etude clinique.
Congr.intern. de l'insuff. hépatique,
Vichy 1937

- 50 PRIESTLEY, J.G.: The regulation of excretion of water by the kidneys II
J.physiol. (Lond.) 50, 304-311 (1916)
- 51 RICHTER, R.: Birgt eine hochdosierte Prednisonbehandlung irgendwelche Gefahren hinsichtlich der Epilepsie in sich?
Münch.med.Wschr. 103, 531-532 (1961)
- 52 RIND, H. und GLADTKE, E.: Der Stoffwechsel als werdende Funktion beim Kind.
B. Untersuchungen mit körpereigenen Metaboliten.
Mtschr.Kinderheilk. 113, 302-304 (1965)
- 53 RIND, H., GLADTKE, E. und DOST, F.H.: Untersuchungen über den Eisenstoffwechsel des Kindes ohne Anwendung radioaktiver Isotope.
Dtsch.med.Wschr. 90, 1124-1127 (1965)
- 54 ROBINSON, F.J., POWER, M.H. and KEPLER, E.J.: Two new procedures to assist in recognition and exclusion of Addison's disease; preliminary report.
Proc.Mayo Clin. 16, 577-583 (1941)
- 55 SACHS, L.: Statistische Auswertungsmethoden
Springer-Verlag Berlin-Göttingen-Heidelberg 1969
- 56 SALGE, B.: Salzsäure im Säuglingsmagen.
Z.Kinderheilk. 5, 111-121 (1913)
- 57 SCHREITER, G.: Die Veränderung des extrazellulären Flüssigkeitsvolumens unter der Prednisontherapie beim adrenogenitalen Syndrom und bei Kindern ohne endokrine Störungen.
Pädiat. und Grenzgeb. 1, 161-175 (1962)

- STRAUSS, H.: Über die Wirkung der Aufnahme großer Wassermengen auf den Organismus.
Klin.Wschr. 1, 1302-1305 (1922)
- THANNHAUSER, S.: Diskussionsbemerkungen über Novasurol im ärztlichen Verein München.
Munch.med.Wschr. 64, 255 (1922)

Studien zur Kriegsnephritis.
Z.klin.Med. 89, 181-232 (1920)
- THER, L.: Über einige Gesetzmäßigkeiten der Diurese.
Naunyn-Schmiedeberg's Arch.exp.Path.
Pharmak. 205, 376-381 (1948)
- VEIL, W.: Physiologie und Pathologie des Wasserhaushalts.
Ergebn.inn.Med.Kinderheilk.23, 648-784 (1923)
- VOLHARD, F.: Die doppelseitigen hämatogenen Nierenerkrankungen.
in: Handbuch der inneren Medizin
2. Aufl. Bd. 6 (VI)
Springer-Verlag Berlin 1931

Nierenerkrankungen und Hochdruck 1. Aufl.
Johann Ambrosius Barth-Verlag Leipzig 1942
- VOLHARD, F. und FAHR, T.: Die Bright'sche Nierenkrankheit.
Springer-Verlag Berlin 1914

- 64 WAPPLER, R.: Leberfunktionsprüfungen
in: A. Gitter - L. Heilmeyer
Taschenbuch klin. Funktionsprüfungen
G.Fischer-Verlag Stuttgart 1958
- 65 WICHMANN, H.M.: Die Elimination von Bromsulphalein als
reifende Stoffwechselfunktion beim Kind.
Inaugural-Dissertation, Gießen 1967
- 66 WINTER, K.A,
EISFELD, G. und
KNAUTH, Th.: Zur Kreatinin- und Paraaminohippursäure-
Ausscheidung bei wechselnder Nieren-
tätigkeit.
Ztschr.ges.inn.Med. 9, 404-408 (1954)
- 67 WOLLHEIM, E.: Kreislauf und Wasserhaushalt bei Hepatitis
(Der Sechs-Stunden-Wasserversuch als
Leberfunktionsprüfung)
Dtsch.med.Wschr. 76, 789-792 (1951)
- 68 YLLPÖ, A.: Icterus neonatorum (incl. Icterus neonatorum
gravis) und Gallenfarbstoffsekretion beim
Fetus und Neugeborenen.
Z.Kinderheilk. 9, 208-318 (1913)

7. A N H A N G (Tabellen)

P a t i e n t	E H W Z		k ₂ -1
	Min.	Stdn.	Stdn.
P.G., 15 Jahre 48 kg, Dosis: 1000 ml	33 39	0,550 0,650	1,260 1,066
I.Sch., 13 Jahre 45 kg, Dosis: 1000 ml	61 65	1,016 1,083	0,681 0,639
U.K., 12 Jahre 38,9 kg Dosis: 1000 ml	38 38	0,633 0,633	1,095 1,095
K.J., 12 Jahre 50,9 kg, Dosis I: 500 ml Dosis II: 1000 ml	55 53	0,917 0,884	0,756 0,784
R.B., 10 Jahre 34,8 kg, Dosis: 875 ml	46 40	0,767 0,667	0,904 1,039
R.K., 10 Jahre 30,4 kg, Dosis: 750 ml	28 27	0,467 0,450	1,484 1,540
C.J., 9 Jahre 23 kg, Dosis: 575 ml	48 46	0,800 0,767	0,866 0,904

Tab. 1B

P a t i e n t	E H W Z		k ₂ Std. -1
	Min.	Stdn.	
H.E., 9 Jahre 23,4 kg, Dosis: 585 ml	51 / 66	0,850 1,100	0,815 0,630
K.K., 8 Jahre 27 kg, Dosis: 675 ml	39 39	0,650 0,650	1,066 1,066
P.L., 8 Jahre 23,1 kg, Dosis: 575 ml	34 39	0,566 0,650	1,222 1,066
A.D., 7 Jahre 21,8 kg, Dosis: 545 ml	37 40	0,617 0,667	1,123 1,039
R.H., 7 Jahre 22,1 kg, Dosis: 550 ml	47 54	0,783 0,900	0,884 0,770
U.W., 7 Jahre 27,6 kg, Dosis: 690 ml	36 32	0,600 0,533	1,155 1,299
A.J., 7 Jahre 24 kg, Dosis: 600 ml	32 42	0,533 0,700	1,299 0,990
G.H., 6 Jahre 19 kg, Dosis: 475 ml	32 32	0,533 0,533	1,299 1,299

Tab. 2

Orale Wasserbelastungen bei Neugeborenen und Säuglingen (Tee per Sonde)

Name	Alter Tage	Gewicht g	Dosis ml	Min.	E H W Z Stdn.	k ₂ Stdn. -1
T.M. w.	4	3080	75	123	2,0500	0,3381
S.V. w.	4	3310	75	200	3,333	0,207
C.St. w.	5	2950	75	77	1,283	0,540
S.B. w.	5	3350	80	145	2,417	0,287
Z. w.	6	2940	75	103	1,717	0,404
M.Sch. w.	6	3420	75	160	2,666	0,259
U.T. w.	7	3140	75	112	1,867	0,371
S. w.	12	3020	75	62	1,033	0,671
B.H. w.	12	2780	75	50	0,834	0,830
T.L. w.	22	2750	75	38	0,633	1,094
K.Sch. w.	24	2460	60	63	1,050	0,660
K.R. w.	67	4240	125	70	1,167	0,594
<u>5 % Glucose d. Sonde</u>						
E.W. w.	270	9010	120	22	0,367	1,189

Tab. 3

Intravenöse Wasserbelastungen bei Neugeborenen und Säuglingen (5% Glucoselösung)

Name	Alter Tage	Gewicht g	Dosis ml	E H W Z Min.	k ₂ Stdn.	-1
G. w.	8	2720	70	302	5,003	0,138
W. w.	8	2780	80	195	3,250	0,213
G. w.	13	2850	70	37,5	0,625	1,108
H. w.	33	2560	70	60	1,000	0,693

Tab. 4

Stoffwechselstandardgrößen des Wassers
Kleinkinder: 5 Jahre alt (n = 5)

Name	Alter Jahre	Gewicht kg	Dosis ml	E H W Min.	Z Std.	k^2_{-1} Std.
M. H.	5	24,4	610	51	0,850	0,815
W. D.	5	22,0	550	36	0,600	1,155
D. U.	5	17,7	450	39	0,650	1,066
D. U.	5	17,7	450	89	1,483	0,467
D. U.	5	17,7	450	48	0,800	0,866

Tab. 5

Stoffwechselstandardgrößen des Wassers
Schulkinder: 6 Jahre alt (n = 8)

Name	Alter Jahre	Gewicht kg	Dosis ml	E H W Z		k ₂ -1 Stdn.
				Min.	Stdn.	
J. L.	6	16,5	425	40	0,667	1,039
J. W.	6	21,3	550	47	0,784	0,884
U. K.	6	25,6	625	41	0,684	1,013
H. H.	6	16,6	475	55	0,917	0,756
G. H.	6	19,0	475	32	0,533	1,299
G. H.	6	19,0	475	32	0,533	1,299
C. F.	6	22,0	550	31	0,517	1,340
W. W.	6	20,8	520	57	0,950	0,729

Stoffwechselstandardgrößen des Wassers
Schulkinder: 7 Jahre alt (n = 11)

N a m e	Alter Jahre	Gewicht kg	Dosis ml	E H W Z Min.	Stdn.	k ₂ Stdn. ⁻¹
R. H.	7	22,1	550	47	0,783	0,884
R. H.	7	22,1	550	54	0,900	0,770
A. W.	7	12,4	310	30	0,500	1,386
K.-P. K.	7	21,2	530	50	0,834	0,831
R. V.	7	22,0	550	31	0,517	1,340
A. J.	7	24,0	6000	42	0,700	0,990
A. J.	7	24,0	600	32	0,533	1,299
U. W.	7	27,6	690	32	0,533	1,299
U. W.	7	27,6	690	36	0,600	1,155
A. D.	7	21,8	545	40	0,667	1,039
A. D.	7	21,8	545	37	0,617	1,123

Stoffwechselstandardgrößen des Wassers

Schulkinder: 8 Jahre alt (n = 11)

N a m e	Alter Jahre	Gewicht kg	Dosis ml	E H W Z		k ₂ Std. -1
				Min.	Std.	
K. L.	8	22,5	562,5	43	0,717	0,967
Th. B.	8	30,0	750	41	0,684	1,013
U. A.	8	20,5	500	38	0,634	1,093
J.S.	8	21,0	525	52	0,867	0,799
Ch. H.	8	22,0	550	28	0,467	1,484
Ch. Sch.	8	32,0	500	42	0,700	0,990
W. D.	8	22,8	570	46	0,767	0,904
K. K.	8	27,0	675	39	0,650	1,066
K. K.	8	27,0	675	39	0,650	1,066
P. L.	8	23,1	575	34	0,566	1,222
P. L.	8	23,1	575	39	0,650	1,066

Stoffwechselstandardgrößen des Wassers

Schulkinder: 9 Jahre alt (n = 11)

N a m e	Alter Jahre	Gewicht kg	Dosis ml	E H W Z Min. Std.	k ₂ Std. -1
R. S.	9	29,0	725	34	0,567 1,222
H. J.	9	22,4	460	24	0,400 1,733
M. K.	9	20,3	500	49	0,817 0,848
H. E.	9	23,4	585	66	1,100 0,630
H. E.	9	23,4	585	51	0,850 0,815
M. N.	9	25,5	637,5	29	0,483 1,433
M. N.	9	25,5	637,5	32	0,533 1,299
M. N.	9	25,5	637,5	33	0,550 1,260
C. J.	9	23,0	575	41	0,683 1,015
C. J.	9	23,0	575	46	0,767 0,904
C. J.	9	23,0	575	48	0,800 0,866

Stoffwechselstandardgrößen des Wassers

Schulkinder: 10 Jahre alt (n = 22)

N a m e	Alter Jahre	Gewicht kg	Dosis ml	E H W Z		k_2 Stdn. -1
				Min.	Stdn.	
H.-P. E.	10	40,0	1000	44	0,733	0,945
H.-J. W.	10	26,5	662,5	37	0,617	1,123
H. G.	10	29,5	737,5	52	0,867	0,799
D. U.	10	59,5	1000	38	0,633	1,095
V. Sch.	10	38	950	42	0,700	0,990
G. L.	10	33,2	830	33	0,550	1,260
P. H.	10	41,3	1032,5	46	0,766	0,903
S. L.	10	35,5	887,5	43	0,717	0,967
R. R.	10	33	825	28	0,466	1,485
Ch. F.	10	42	1050	51	0,850	0,815
U. H.	10	33,5	837,5	33	0,550	1,260

Stoffwechselstandardgrößen des Wassers
Schulkinder: 10 Jahre alt (n = 22)

Name	Alter Jahre	Gewicht kg	Dosis ml	E H W Z		
				Min.	Std.	k_2 Std. -1
Z. L.	10	40,4	1020	47	0,783	0,884
A. L.	10	34,5	862,5	78	1,300	0,533
S. K.	10	26,9	675	41	0,684	1,013
R. B.	10	34,8	875	40	0,667	1,039
R. B.	10	34,8	875	46	0,767	0,904
R. K.	10	30,4	750	27	0,450	1,540
R. K.	10	30,4	750	34	0,567	1,222
R. K.	10	30,4	750	28	0,467	1,484
B. K.	10	32,5	800	48	0,800	0,866
A. L.	10	34,5	862,5	78	1,300	0,533
R. L.	10	39,5	987,5	35	0,583	1,188

Stoffwechselstandardgrößen des Wassers
 Schulkinder: 11 Jahre alt (n = 26)

N a m e	Alter Jahre	Gewicht kg	Dosis ml	E H W Z Min.	k ₂ Std. -1
D. G.	11	41,0	1025	54	0,900
M. B.	11	32,0	800	41	0,683
M. W.	11	38,5	962,5	39	0,650
M. B.	11	34,5	862,5	40	0,667
M. E.	11	47,0	1000	60	1,000
U. W.	11	39,0	975	48	0,800
W. G.	11	42,0	1000	108	1,800
R. H.	11	35,5	887,5	78	1,300
B. H.	11	46,0	1000	59	0,983
G. E.	11	42,5	1062,5	50	0,833
C. H.	11	44,0	1100	37	0,617
B. Sch.-H.	11	36,5	912,5	51	0,850
B. F.	11	32,0	800	48	0,800

Stoffwechselstandardgrößen des Wassers
Schuëkinder: 11 Jahre alt (n = 26)

N a m e	Alter Jahre	Gewicht kg	Dosis ml	E H W Z Min.	Stdn.	k ₂ -1 Stdn.
A. B.	11	41,0	1025	78	1,300	0,533
W. K.	11	40,0	1000	71	1,183	0,586
B. B.	11	36,5	912,5	72	1,200	0,578
H. W.	11	33,5	837,5	36	0,600	1,155
U. Sch.	11	26,5	662,5	25	0,417	1,662
U. St.	11	44,0	1100	40	0,666	1,039
K.-H. R.	11	38,0	1000	45	0,750	0,924
A. K.	11	36,8	920	58	0,966	0,716
H. Sz.	11	38,0	950	53	0,883	0,785
B. Z.	11	41,5	1037	45	0,750	0,924
B. G.	11	36,5	912,5	47	0,783	0,885
A. Sch.	11	32,4	810	31	0,516	1,341
U. V.	11	34,0	850	55	0,917	0,756

Stoffwechselstandardgrößen des Wassers
Schulkinder: 12 Jahre alt (n = 28)

N a m e	Alter Jahre	Gewicht kg	Dosis ml	B H W Z Min.	k ₂ Stdn. -1
K. L.	12	24,0	600	37	0,617
U. K.	12	38,9	1000	38	0,633
U. K.	12	38,9	1000	38	0,633
B. B.	12	47,5	1000	38	0,633
L. Sch.	12	38,5	962,5	41	0,683
R. K.	12	42,5	1000	32	0,533
F. B.	12	45,0	1000	45	0,750
A. H.	12	40,0	1000	58	0,967
S. K.	12	43,5	1087,5	35	0,583
S. M.	12	40,5	1012	34	0,567
Th. B.	12	51,0	1000	32	0,533
J. V.	12	39,0	975	42	0,700
K. L.	12	50,9	1000	53	0,884
K. J.	12	50,9	500	55	0,917

Stoffwechselstandardgrößen des Haisers
 Schulkinder: 12 Jahre alt (n = 28)

N a m e	Alter Jahre	Gewicht kg	Dosis ml	E H W Z		k_2 Stdn. -1
				Min.	Stdn.	
U. Th.	12	44,5	1000	46	0,766	0,903
I. J.	12	47,5	1000	30	0,500	1,386
C. Sch.	12	45,5	1000	37	0,616	1,123
C. W.	12	44,5	1000	54	0,900	0,770
S. St.	12	50,0	1000	50	0,833	0,831
K. P.	12	92,0	1000	69	1,150	0,603
U. K.	12	37,5	937,5	52	0,866	0,799
A. Sch.	12	40,5	1000	44	0,733	0,945
C. Z.	12	41,5	1000	47	0,783	0,884
C. A.	12	34,0	1000	30	0,500	1,386
R. R.	12	51,0	1000	60	1,000	0,693
N. A.	12	40,0	1000	32	0,533	1,300
A. D.	12	38,5	962,5	34	0,567	1,222
H. N.	12	43,0	1075	29	0,483	1,435

Tab. 12

Stoffwechselstandardgrößen des Wassers
Schulkinder: 12 Jahre alt (n = 15)

N a m e	Alter Jahre	Gewicht kg	Dosis ml	E H W Z Min.	k ₂ -1 Stdn.
G. L.	13	58,0	1000	37	0,617
J. Sch.	13	45,0	1000	65	1,083
J. Sch.	13	45,0	1000	61	1,016
U. L.	13	31,0	775	30	0,500
H. H.	13	45,0	1000	50	0,833
R. R.	13	41,0	1000	45	0,750
W. H.	13	41,0	1000	37	0,617
D. A.	13	66,0	1000	48	0,800
U. W.	13	58,0	1000	32	0,533
G. A.	13	48,5	1000	44	0,733
S. T.	13	42,0	1000	38	0,633
T. S.	13	47,3	1000	27	0,450
T. S.	13	46,8	1000	24	0,400
T. S.	13	47,3	1000	22	0,366
J.U.K.	13	51,0	1000	58	0,967

Tab. 13

Stoffwechselsstandardgrößen des Wassers
Schulkinder: 14 und 15 Jahre alt

N a m e	Alter Jahre	Gewicht kg	Dosis ml	E H W Z Min.	Std.	k ₂ Stdn. ⁻¹
H. B.	14	71,0	1000	56	0,933	0,743
W. F.	14	58,0	1000	39	0,650	1,066
H. B.	14	59,1	750	23	0,3833	1,809
P. G.	15	48,0	1000	39	0,650	1,066
P. G.	15	48,0	1000	33	0,550	1,260

L e b e n s l a u f

Am 5. September 1937 wurde ich als zweiter Sohn des Zahnarztes Dr. Curt Lorber und seiner Ehefrau Gertrud, geb. Schröder, in Saarbrücken geboren.

Die Kriegsergebnisse zwangen meine Eltern, nach Heidelberg überzusiedeln.

Daselbst besuchte ich die Volksschule, anschließend das humanistische Gymnasium. Dort legte ich 1959 das Abitur ab.

Vom April 1959 bis März 1960 leistete ich meinen Wehrdienst ab. Im Anschluß daran studierte ich an den Universitäten Heidelberg und Marburg Medizin und Zahnheilkunde. Mein Medizinstudium schloß ich 1966 in Heidelberg mit dem Staatsexamen ab.

Meine Medizinalassistentenausbildung absolvierte ich an den Universitätskliniken Gießen.

Zur Zeit befinde ich mich in der Facharztausbildung an der Abteilung für Anästhesiologie der Universitätskliniken Gießen.

Herrn Prof. Glatke und Herrn Prof. Dost danke ich für die Überlassung des Themas, zu besonderem Dank bin ich Herrn Prof. Glatke verpflichtet, der das Entstehen dieser Arbeit mit Rat und Tat gefördert hat.

Den Herren Professoren Dost und Rothauge, an deren Kliniken ich die Versuche durchführen konnte, danke ich wie auch Herrn Dr. v. Hattingberg für seine Hilfe bei der statistischen Auswertung der Versuche.

